

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.06.29.	접수번호	20150112649 20150112655										
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제5호 희귀의약품												
신청인 (회사명)		(주)보령바이오파마												
제 품 명		액트에어설하정초기치료단계 액트에어 설하정유지치료단계												
주성분명 (원료의약품등록 번호)		유럽집먼지진드기 정제추출물 아메리카집먼지진드기 정제추출물												
제조/수입 품목		수입의약품												
제 형/함량		액트에어설하정초기치료단계(100IR, 300IR) 이 약 1정(100mg) 중 유럽집먼지진드기 정제추출물 50IR, 150IR 아메리카집먼지진드기 정제추출물 50IR, 150IR 액트에어 설하정유지치료단계 이 약 1정(100mg) 중 유럽집먼지진드기 정제추출물 150IR 아메리카집먼지진드기 정제추출물 150IR												
신청 사항	효능효과	IgE 매개 알러젠에 대한 특이면역요법-집먼지진드기에 의한 알레르기성 비염, 결막염의 치료												
	용법용량	입안에 아무것도 없는 상태에서 설하투여로 1일 1회 투여하며, 완전히 녹을 때까지 삼키지 말고 유지시킨다. 1. 개시요법 다음 스케줄표에 따라 3일간 지속적으로 복용량을 늘리도록한다. <table><tr><td>투여일</td><td>해당제품</td><td>1회투여시</td></tr><tr><td>1일</td><td rowspan="2">100IR</td><td>1정</td></tr><tr><td>2일</td><td>2정</td></tr><tr><td>3일</td><td>300IR</td><td>1정</td></tr></table> 2. 유지요법 개시요법 후 의사의 지시에 따라 조절하도록 하며, 1회1정(300IR)을 복용한다.			투여일	해당제품	1회투여시	1일	100IR	1정	2일	2정	3일	300IR
투여일	해당제품	1회투여시												
1일	100IR	1정												
2일		2정												
3일	300IR	1정												

최종 허가 사항	허가일자	2016.10.26.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		-	
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 이윤숙, 최영주, 이선희
심사부서	종양약품과	심사담당자	(안유) 전설희, 김소희, 한의식 (기시) 김동환, 윤경은, 한의식
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항6호 (희귀의약품)

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

IgE 매개 알러젠에 대한 특이면역요법-집먼지진드기에 의한 알레르기성 비염의 치료

○ 용법·용량

액트에어설하정초기치료단계	액트에어설하정유지치료단계													
12세 이상 소아 및 성인 : 입안에 아무것도 없는 상태에서 혀 밑에 놓고 녹여(설하투여) 1일 1회 투여하며, 완전히 녹을 때까지 기다린 후 삼킨다. 그 후 5분동안 양치나 음식을 삼간다.	12세 이상 소아 및 성인 : 입안에 아무것도 없는 상태에서 혀 밑에 놓고 녹여(설하투여) 1일 1회 투여하며, 완전히 녹을 때까지 기다린 후 삼킨다. 그 후 5분동안 양치나 음식을 삼간다.													
이 약을 처음 복용할 때는 의사의 감독 하에 복용하며, 30분간 관찰하기를 권장한다.														
<u>개시요법</u>														
액트에어 100 IR 및 300 IR 설하정을 포함하는 첫 달 치료팩에 해당된다.														
첫째 날은 100 IR 1정을 설하투여 후 완전히 녹을 때 까지 기다린 후 삼킨다.														
둘째 날은 100 IR 2정을 동시에 설하투여 후 완전히 녹을 때까지 기다린 후 삼킨다.														
셋째 날부터 30일까지는 300 IR 1정을 동일한 방법으로 1일 1회 투약한다.														
<table><tr><th>구분</th><th>일수</th><th>복용량</th></tr><tr><td rowspan="2">작은 블리스터</td><td>1일</td><td>100IR 1정</td></tr><tr><td>2일</td><td>100IR 2정</td></tr><tr><td rowspan="2">큰 블리스터</td><td>3일</td><td>300IR 1정</td></tr><tr><td>4일</td><td>300IR 1정</td></tr></table>	구분	일수	복용량	작은 블리스터	1일	100IR 1정	2일	100IR 2정	큰 블리스터	3일	300IR 1정	4일	300IR 1정	
구분	일수	복용량												
작은 블리스터	1일	100IR 1정												
	2일	100IR 2정												
큰 블리스터	3일	300IR 1정												
	4일	300IR 1정												

	5일	300IR 1정
	:	:
	30일	300IR 1정

둘째 달부터는 치료가 끝날 때까지 유지요법팩
300 IR 1정/일로 치료를 지속해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약에 함유된 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 베타차단제 투여 환자
- 3) 심각한, 조절되지 않는 또는 불안정한 천식환자
- 4) 심각한 면역부전 또는 자가면역질환자
- 5) 악성 질환자 (예, 암 등)
- 6) 구강 염증 환자 (예, 경구 편평태선, 경구 궤양 또는 구강 진균증 등)
- 7) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것

- 1) 삼환계 항우울제 및 모노아민산화효소저해제(MAOIs) 투여 환자
- 2) 호산구성 식도염 병력이 있는 환자

3. 이상반응

이 약의 치료기간동안, 환자는 적용부위 및/또는 전신 알레르기 통증을 유발할 수 있는 알러젠에 노출된다. 경증 또는 중등도의 적용부위 반응 (예, 구강 가려움, 입 부종)은 치료기간 동안에 예상되어 진다. 모든 알러젠 면역치료가 그러하듯이, 심각한 인후두장애 또는 전신 알레르기반응 (예, 피부, 근조직 또는 둘다, 호흡저하, 지속적인 소화기계증상 또는 혈압하강 및/또는 관련 통증)은 드물게 발생할 수 있다. 환자는 관련 증상 및 통증을 알아야 한다. 이러한 이상반응이 나타나면 환자는 치료를 중단하고 즉시 병원을 방문해야 한다. 이 약의 투여는 의사의 지시에 따라 다시 시작해야 한다.

광범위하게 다양한 조건에서 임상시험이 수행되었기 때문에, 임상시험에서 관찰된 이상반응률은 다른 의약품의 임상시험에서의 이상반응률과 비교할 수 없으며, 실제 사용에서 관찰되는 이상반응률에 영향을 줄 수 없을 것이다.

분류	매우 흔하게 ≥1/10	흔하게 ≥ 1/100, < 1/10	흔하지 않게 ≥1/1,000, < 1/100
귀 및 미로	귀가려움증	귀통증	

소화기계	입부종, 구강가려움	구내염, 복통, 혀부종, 입술부종, 구강불편, 설사, 구역, 구강감각이상, 소화불량, 설염, 구강점막물집, 구강감각저하, 위염, 구순염	구강통증, 혀가려움증 연하곤란, 혀통증, 구토, 치은염, 위장장애, 구개부종, 구강건조, 입술가려움, 숨냄새, 거친입술, 잦은 장운동, 과민성대장증후군, 잇몸통증, 입레양, 연하통, 식도불편, 침샘비대, 침샘과다분비
호흡기계, 가슴 및 종격	인후자극	입인두불편, 기침, 입인두부종, 호흡곤란, 인후건조증	후두부종, 쌔쌔거림, 천식, 입인두통증, 인후두통증, 재채기, 콧물, 코불편감, 코충혈, 목구멍죄임
심장			빠른맥
안구		결막염	눈부종, 눈꺼풀연축, 눈물증가,
전신 및 투여부위			가슴불쾌, 가슴통증, 목구멍에 덩어리진 느낌, 무력증, 권태감
감염 및 감염증	코인두염	위장염, 기관지염,	치주염

		급성편도염	
근골격근 및 결합조직			근육연축
정신신경계		두통	졸음 불안
피부 및 피하조직계		아토피피부염, 가려움, 두드러기	발진, 혈관부종, 물집
임상실험실 검사		감마-GT 증가	알라닌아미노전이효소 증 가, 림프구 형태이상, 아스파르테이트아미노산전 이효소 증가, 호염기구증가, 혈액빌리루빈증가, 혈액요산증가

4. 일반적 주의

- 1) 발치를 포함한 구강 내 수술의 경우, 완치될 때까지 이 약의 복용을 중단한다.
- 2) 일반적으로 치료가 7일 이하 중단된 경우, 이 약의 투여를 지속한다. 중단기간이 7일을 초과하는 경
우, 병원을 방문하여 의사의 지시에 따라 이 약의 투여를 지속하길 권장한다.
- 3) 심각한 알레르기 반응은 아드레날린으로 치료할 수 있다. 삼환계 항우울제 및 모노아민산화효소제
해제(MAOIs) 투여 환자에 아드레날린은 치명적인 결과를 불러일으킬 수 있다. 알레르기면역요법을
시작하기 전에 이점을 고려해야 한다.
- 4) 이 약 복용기간 중 백신투여에 대한 임상경험은 없다.
- 5) 설하면역요법과 관련하여, 호산구 식도염 사례가 보고되었다. 이 약을 복용하는 동안, 심각한 또는
지속적인 연하곤란 또는 가슴통증을 포함한 위식도 통증이 발생한다면, 이 약의 복용을 중단하고 환
자는 의사에게 진료를 받아야 한다. 이 약의 투여는 의사의 지시에 따라 다시 이루어져야 한다.

5. 상호작용

환자들이 알레르기 증상을 치료하기 위한 약물(항히스타민제, 코르티코스테로이드)을 복용할 수 있었던
이 약의 임상시험에서 상호작용은 보고되지 않았다.

이 약의 치료기간 동안 다른 알레젠을 이용한 병용 면역요법관련, 가능한 위험성에 대한 자료는 없다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

- 1) 임부를 대상으로 이 약 투여에 대한 안전성이 확립되지 않았다. 임부 또는 임신했을 가능성이 있는
여성에게 이 약을 투여하지 않는다.
- 2) 수유 중 이 약 투여의 안전성은 확립되지 않았다. 수유 중인 경우, 이 약 투여를 중단하거나 수유를
중단한다.

7. 기타

- 1) 치료기간은 평균적으로 3~5년이다.
- 2) 새로운 제품으로 최초 용량을 투여하기 전에 그 조성 및 용량을 확인해야 한다.

8. 과량투여

이 약을 복용하는 환자가 28일간 1000IR까지 증량한 보고가 있다. 고용량은 내약성 감소와 관련 있으며, 심각한 알레르기 반응 위험성을 잠재적으로 증가시킬 수 있다.

과량투여의 경우, 이상반응은 증상에 따라 치료해야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1~25℃), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- 희귀의약품

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(복합제→복합제)

제출 자료 구분	자료번호																																		
	1	2														3				4						5			6		7	8	비고		
		가							나							가		나		가	나	다	라	마	바										
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)						2)	가	나	다	라	마	1)	2)	3)	가	나
4.제출 범위	○	※	※	x	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	△	△	x	x	x	△	x	x	○	※	※	○	x	○	○	
제출 여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○		

면제여부 : '15.07.01.이전에 접수된 신약 성분의 희귀의약품으로, 의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령) 제4조 제1항 제2호 나목 및 의약품의 품목허가신고심사 규정(식약처 고시) [별표6]에 따른 기준 및 시험방법 심사 및 가교시험자료 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품

등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 희귀의약품이며 자료제출의약품임
- 알레르기성 비결막염 환자를 대상으로 신청품목과 위약을 투여한 비교, 무작위배정, 이중맹검, 3상 임상시험 2편을 제출하였음
 - 유효성 측면에서 제출한 임상시험에서 신청한 용법용량으로 투여하였을 때 위약에 비해 유의적인 약물증상결합점수(AASS)의 감소를 나타내는 것으로 나타남
 - 1차 평가변수에 결막염 증상지표가 빠져있어 알레르기비염의 효능효과만을 인정가능하며 수정신청함, 제출한 임상시험과 국외 허가사항을 고려하였을 때 보완 제출 시 변경신청한 효능효과가 타당함
 - 안전성 측면에서 위약에 비해 높은 이상반응 발생을 나타냈으나 경미한 이상반응 수준이었음
- 용법용량 등에 사용연령에 대한 명확한 언급 필요
 - 실제 시험은 12~65세 환자를 대상으로 하여 12세 이상 환자로 용법용량에 명시하였으며 알레르기용약의 기허가사항을 참고하였을 때 기재가 타당함
 - 임부를 제외기준으로 설정하였으므로 안전성이 평가된바 없음을 허가사항에 명시함
 - 면역요법제 기허가제제의 허가사항 및 자궁수축 가능성 등 기전을 참고하여 투여하지 않음으로 시정함

[약어 및 정의]

- 해당사항없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 액트에어설하정초기치료단계, 액트에어 설하정유지치료단계
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제 (421)

1.2. 기원 및 개발경위

- 집먼지진드기 설하정의 첫 번째 목표는 설하투여에 적합한 빨리 분해되는 정제를 개발하는 것이었음
제제개발은 Stallergenes사 특허(EP No 0278 877 B2 -Stallergenes - 1988)를 바탕으로 하며 제조방법은 초기 습식제립법에서 건식제립법 및 직접타정법으로 변경됨
 - 0.5%의 경질무수구산은 유동화제로서 유동성 및 제제균일성을 향상시키기 위해 첨가
 - 스테아린산마그네슘은 직접타정단계에서 정제가 타정기에 붙는 것을 방지직접타정법으로의 변경은 동결건조상태 알러젠을 사용할 수 있게 하였으며, 알러젠 추출물의 처리를 최소화하여 대량생산이 가능하게 함
- 집먼지진드기설하정은 Dermatophagoides과의 집먼지진드기에 대한 알레르기환자의 탈감작을 목적으로 함,
정제에 사용되는 2종 원료의약품의 혼합물은 자연노출 및 집먼지진드기 알레르기 환자가 경험한 감작을 자극하기 위하여 선택됨, 유럽집먼지진드기(D. pteronyssinus)와 아메리카집먼지진드기(D. farinae)는 세계적으로 Dermatophagoides 진드기에서 호발하는 종이며, Dermatophagoides 진드기에 의한 알레르기 발병과 가장 관련있음

2. 구조결정·물리·화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 유럽집먼지진드기 정제추출물
- 일반명 : 아메리카집먼지진드기 정제추출물

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 유럽집먼지진드기 정제추출물

■	성상	■	확인시험	시성치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타)
	순도시험 (☐ 유연물질 ☐ 잔류용매시험 ☐ 중금속 ☐ 기타)			
■	건조감량/강열감량/수분		☐ 강열잔분/회분/산불용성회분	
☐	특수시험	■	기타시험	■
		■	정량법	☐ 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다				

- 아메리카집먼지진드기 정제추출물

■	성상	■	확인시험	시성치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타)
---	----	---	------	--

☐ 순도시험 (☐ 유연물질 ☐ 잔류용매시험 ☐ 중금속 ☐ 기타)
☒ 건조감량/강열감량/수분 ☐ 강열잔분/회분/산불용성회분
☐ 특수시험 ☒ 기타시험 ☒ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액
 *시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

☒ 정상 ☒ 확인시험 ☐ 시정치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타)
 순도시험 (☐ 유연물질 ☐ 기타) ☒ 건조감량/수분
☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☐ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액
 *시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.

제제시험
☒ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험
☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
☐ 무균시험 ☒ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험
☐ 알코올수시험 ☐ 엔도독신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☒ 기타시험
 *시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항 : 기밀용기, 실온보관(1~25℃), 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	Alu/Alu blister	적합
중간조건시험	30±2℃/65±5% RH		적합
가속시험	40±2℃/75±5% RH		적합
광	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m ² 이상	close/open	빛에 민감하지 않음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 24개월 간 중간보존시험 및 36개월 간 장기보존시험에서 품질이 유지되므로 신청한 사용기간(제조일로부터 36개월)은 인정되는 것으로 사료되며 광안정성시험 결과 빛에 민감하지 않은 것으로 확인됨

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP
반복투여 독성시험		랫드/SD	PO	26주 1, 4, 8 13, 16, 20, 26주차에 투여	100, 300, 500	○
생식· 발생 독성시험	Seg II	랫드/SD	PO	임신 6~17일	100, 300, 500	○
국소독성시험 (국소내성시험)		햄스터, 볼주머니법으로 투여	PO	28일간 매일 투여	100, 300, 500	○

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- NOAEL 500 IR/mL(2500 IR/kg/day)변화가 관찰되지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 임상시험자료로 같음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 4건, 1상 2건, 3상 2건

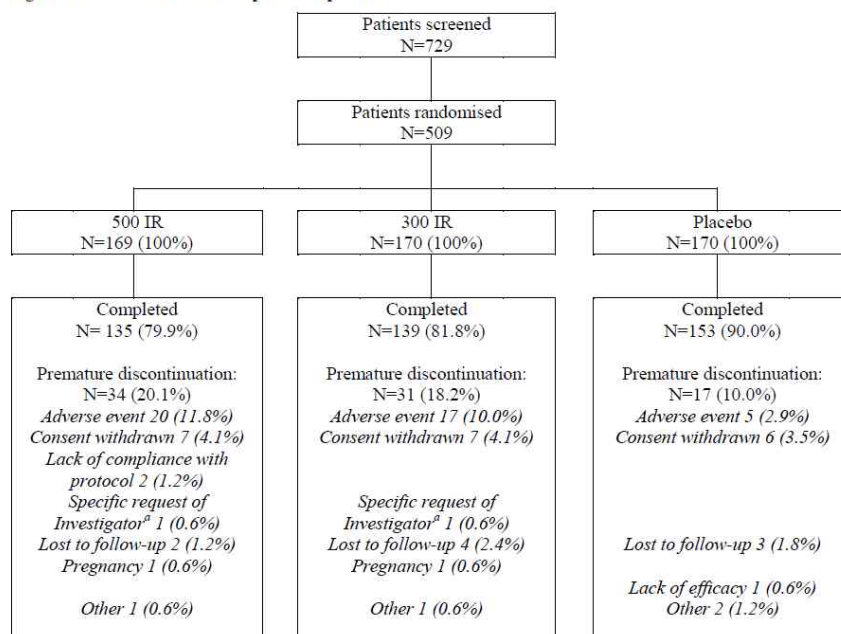
연구 제목	시험 디자인	시험 대상자	용법용량	시험결과
A Phase I study to investigate the safety, tolerability and pharmacodynamic effects of SLIT given in single rising doses and in higher multi dose regimens to subjects sensitised to House Dust Mites	1상, 이중맹검, 위약대조	알레르기비염, 32명	용량증량 100~500 10일간 1일 1회 설하투여	300 IR부터 투여 시 100 IR부터 투여한 그룹보다 이상반응 발생수가 높았음, 낮은 농도부터 증량이 필요
A randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational Phase II/III study of the safety and efficacy of two doses of sublingual immunotherapy (SLIT) administered as allergen-based tablets once daily to adult patients suffering from house dust mite allergic rhinitis	2 / 3 상, 이중맹검, 위약대조	알레르기비염, 성인, 509명	1군: 100~300 까지 용량 증량 (8일간) 2군: 100~500 까지 용량 증량 (8일간) 9일 이후 최고 용량으로 유지 52주간 복용, 4 4 - 5 2 주 간 AASS 평가	1차 평가변수: AASS - 500IR 그룹 : -0.78 (95% CI [-1.34, -0.22], p=0.0066), 위약비교 -20.2%로 유의성있는 차이를 보임 - 300IR 그룹 : -0.69, (95% CI [-1.25, 0.14], p=0.0150), 위약비교 -17.0% 유의성 있는 차이를 보임 - 500IR 그룹과 300IR 그룹간의 차이 없음

연구 제목	시험 디자인	시험 대상자	용법용량	시험결과			
A phase 1 study of S-524101 in Patients with Perennial Allergic Rhinitis	1상, 이중맹검, 위약대조	알레르기비염, 성인, 36명	8일간 100, 300, 500군, 300군과 500군은 증량	위약군 대비 시험군에서 이상반응 빈발, 치료가 필요한 경미한 이상반응임			
A Phase 2/3 Study of S-524101 in Patients with Perennial Allergic Rhinitis	2 / 3 상, 이중맹검, 위약대조	알레르기비염, 12세 이상 65세 미만, 968명	1군: 100~300까지 용량 증량 (8일간) 2군: 100~500까지 용량 증량 (8일간) 9일 이후 최고 용량으로 유지 52주간 복용, 44-52주간 AASS 평가	1차 평가변수: AASS			
					300 IR (N=315)	500 IR (N=296)	Placebo (N=316)
				LS Mean (SE)	5.00 (0.213)	5.32 (0.216)	6.11 (0.212)
				Difference of LS Mean (SE)	-1.11 (0.200)	-0.80 (0.203)	
				95% CI for Difference	-1.504, -0.720	-1.196, -0.401	
				P-value	<.0001	<.0001	
				Adjusted P-value (Holm method)	<.0001	<.0001	
				Relative LS Mean Difference (%)	-18.2	-13.1	

1. A randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational Phase II/III study of the safety and efficacy of two doses of sublingual immunotherapy (SLIT) administered as allergen-based tablets once daily to adult patients suffering from house dust mite allergic rhinitis

- 1) 시험디자인: 2~3상, 이중맹검, 위약대조, 다기관
- 2) 시험대상자: 18세 이상 성인, 509명, IgE 매개성 계절성 알레르기성 비염/결막염 환자(천식은 동반할 수 있음)

Figure 10-1 Year 1 Overall patient disposition



Dose:

Treatment group	Dose-escalation phase									Maintenance phase
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9 to 14	Day 15 to 52w
Placebo Group	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
300 IR Group	100	200	300	300	300	300	300	300	300	300
500 IR Group	100	100	200	200	300	300	400	400	500	500

3) 유효성 결과

① 1차 평가변수 - Average Adjusted Symptom Score(AASS)

Table 11-11 Primary efficacy variable: ANCOVA of AASS for the Year 1 Primary Period - FAS_{Y1}

Treatment	n	LS Mean		
500 IR	136	3.09		
300 IR	141	3.18		
Placebo	153	3.87		
Difference in LS Means				
Comparison	Point Estimate	[95% CI]	P-value	Relative LS Mean difference (%)
500 IR vs. Placebo	-0.78	[-1.34, -0.22]	0.0066	-20.2
300 IR vs. Placebo	-0.69	[-1.25, -0.14]	0.0150	-17.9
500 IR vs. 300 IR	-0.09	[-0.66, 0.49]	0.7638	

② 2차 평가변수

	300	500	위약
ARTSS (종합비증상점수)	2.71	2.75	3.33
	-18.5%	-17.4%	-
	0.0067	0.0117	-
ARMS (종합약물감소점수)	0.33	0.23	0.32
	1.8%	-30.3%	-
	0.9241	0.1035	-
ATRSS (종합증상점수)	0.64	0.62	0.79
	-19.0%	-21.4%	-
	0.0139	0.0059	-

4) 안전성 결과

① 이상반응 요약

YEAR 1						
Description	Treatment group					
	500 IR N=169		300 IR N=170		Placebo N=170	
	n	%	n	%	n	%
Any TEAE	141	83.4	150	88.2	136	80.0
SAE*	1	0.6	6	3.5	2	1.2
Drug-related TEAE	110	65.1	111	65.3	38	22.4
Drug-related SAE	1	0.6	2	1.2	1	0.6
TEAE leading to withdrawal	20	11.8	17	10.0	5	2.9
Death	0	0.0	0	0.0	0	0.0

YEAR 2						
Description	Treatment group					
	500 IR N=135		300 IR N=139		Placebo N=153	
	n	%	n	%	n	%
Any PTAE	58	43.0	70	50.4	79	51.6
Death	0	0.0	0	0.0	0	0.0

② 심각한 이상반응

구분		500IR그룹	300IR그룹	위약군	비고
Y1	9명 10건	1명	6명	2명	
Y2	5명	2명 4건	3명 4건		약물과 관련없음

- Y1 심각한 이상반응중 4건은 약물과 probably, possibly or certainly 관련

500IR 그룹 호흡곤란

300IR 그룹 인두부종, 습진

위약군 두드러기

③ 자주 발생하는 이상반응(5% 이상)

Table 12-5 Incidence of Investigator assigned as drug-related TEAEs reported by at least 5% of patients in any treatment group by SOC or PT - Safety Set_{Y1}

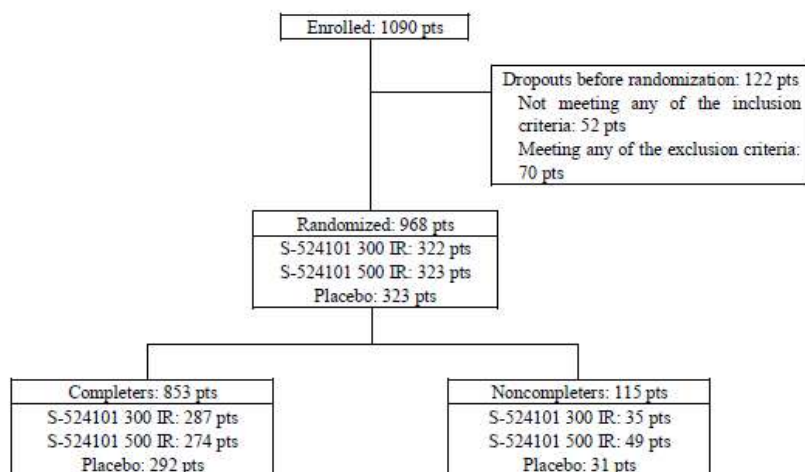
System Organ Class Preferred Term	Treatment group					
	500 IR (N=169)		300 IR (N=170)		Placebo (N=170)	
	n	%	n	%	n	%
Patients with at least one drug-related TEAE	110	65.1	111	65.3	38	22.4
Gastrointestinal Disorders	91	53.8	87	51.2	17	10.0
Oral pruritus	43	25.4	51	30.0	6	3.5
Oedema mouth	28	16.6	21	12.4	1	0.6
Tongue oedema*	10	5.9	9	5.3	1	0.6
Lip oedema*	4	2.4	10	5.9	0	0.0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	50	29.6	52	30.6	11	6.5
Throat irritation	35	20.7	40	23.5	5	2.9
Pharyngeal oedema	11	6.5	6	3.5	0	0.0
Ear and Labyrinth Disorders	14	8.3	4	2.4	1	0.6
Ear pruritus	13	7.7	4	2.4	1	0.6

2. A Phase 2/3 Study of S-524101 in Patients with Perennial Allergic Rhinitis

- 1) 시험디자인: 2~3상, 이중맹검, 위약대조, 다기관
- 2) 시험대상자: 12~65세 알러지성비결막염 환자, 968명

Dose:

Treatment group	Dose-escalation phase									Maintenance phase
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9 to 14	Day 15 to 52w
Placebo Group	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
300 IR Group	100	200	300	300	300	300	300	300	300	300
500 IR Group	100	100	200	200	300	300	400	400	500	500



		300 IR N=315 n (%)	500 IR N=296 n (%)	Placebo N=316 n (%)	P value ^a
Age (years)	n	315	296	316	Pa=0.8603
	Mean	30.0	30.5	30.2	
	SD	11.8	11.7	11.6	
	Min	12	12	12	
	Median	30.0	30.0	30.0	
	Max	61	54	61	
	12=< to <18	57 (18.1)	55 (18.6)	59 (18.7)	
	18=< to <51	245 (77.8)	228 (77.0)	245 (77.5)	
	51=< to <65	13 (4.1)	13 (4.4)	12 (3.8)	

3) 유효성 결과

① 1차 평가변수 - Average Adjusted Symptom Score(AASS)

In the subset of adolescents (aged 12 to 17 years), patients receiving the 300 IR dose had a lower Average Adjusted Symptom Score by 26.9% than those receiving placebo.

Table 11.4-1 Average Adjusted Symptom Score during the last 8 weeks (Week 44 to Week 52) (MMRM) (FAS)

	300 IR N=315	500 IR N=296	Placebo N=316
LS Mean (SE)	5.00 (0.213)	5.32 (0.216)	6.11 (0.212)
Difference of LS Mean (SE)	-1.11 (0.200)	-0.80 (0.203)	
95% CI for Difference	-1.504, -0.720	-1.196, -0.401	
P-value	<.0001	<.0001	
Adjusted P-value (Holm method)	<.0001	<.0001	
Relative LS Mean Difference (%)	-18.2	-13.1	

② 2차 평가변수

	300	500	위약
ARTSS (종합비증상점수)	4.96 -17.1% <0.0001	5.25 -12.9% <0.0001	6.03 - -
ARMS (종합약물감소점수)	0.04 -14.6% 0.028	0.07 -10.1% 0.5986	0.07 - -
ATRSS (종합증상점수)	6.48 -16.8% <0.0001	6.91 -11.3% 0.0017	7.79 - -
IRSS (눈증상점수)	0.59 -18.1% 0.0113	0.68 -5.6% 0.4433	0.72 - -

4) 안전성 결과

① 이상반응 요약

	300 IR (N=322명)	500 IR (N=324명)	Placebo (322명)
심각한 이상반응	6건 / 6명	8건 / 5명	3건 / 2명
이상반응	284명 (88.2%)	294명 (90.7%)	243명 (75.5%)
약물유해반응	215명 (66.8%)	237명 (73.1%)	60명 (18.6%)

② 심각한 이상반응

Table 12.3-1 Incidence of Serious adverse events

System Organ Class	300 IR N=322	500 IR N=324	Placebo N=322
- Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
Patients with any AEs	6 (1.9)	5 (1.5)	2 (0.6)
Infections and infestations	3 (0.9)	3 (0.9)	0
- Appendicitis	1 (0.3)	1 (0.3)	0
- Diverticulitis	0	1 (0.3)	0
- Gastroenteritis	1 (0.3)	0	0
- Gastroenteritis Escherichia coli	0	1 (0.3)	0
- Hepatitis B	0	1 (0.3)	0
- Pneumonia bacterial	1 (0.3)	0	0
Gastrointestinal disorders	0	2 (0.6)	0
- Inguinal hernia	0	1 (0.3)	0
- Large intestine polyp	0	1 (0.3)	0
Hepatobiliary disorders	1 (0.3)	1 (0.3)	0
- Cholelithiasis	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Renal and urinary disorders	1 (0.3)	0	0
- Haematuria	1 (0.3)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	2 (0.6)
- Forearm fracture	0	0	1 (0.3)
- Ligament injury	0	0	1 (0.3)
Surgical and medical procedures	1 (0.3)	0	0
- Abortion induced	1 (0.3)	0	0

※ 유럽 가이드라인

• 유효성 평가 기준

일반적으로, 일차 유효성 평가 기준에 있어서 시험군과 대조군 간의 임상적으로 의미가 있는 차이점은 사전에 규정되어야 하고 그 정당성도 확보되어야 한다. 확증적 임상 시험을 위한 적절한 유효성 평가 기준은 추구하는 적응증에 따라 다르다:

✓ 알레르기 비염/비결막염

- 일차 유효성 평가 기준:

구제 약물의 사용은 증상 중증도에 영향을 준다. 따라서 일차 유효성 평가 기준은 구제 약물의 투여뿐 아니라 증상 중증도 모두 반영해야 한다.

환자 자가 평가 증상 점수는 알레르기 천식을 수반하거나 수반하지 않는 알레르기 비염/비결막염 환자들에 관한 임상 시험에서 효능에 대한 일차 측정치로 종종 사용된다. 이런 증상 점수들은 사전에 정의된 평가 기간 동안 매일 수집되어야 한다. 지금까지, 검증된 증상 점수는 존재하지 않지만, 다음과 같은 정의에 따라 4점 평정 척도로 증상을 측정하는 것이 일반적으로 인정되고 있다:

0 = 증상 부재 (분명한 징후/증상 없음);

1 = 가벼운 증상 (징후/증상이 분명히 존재하지만 최소한도로 인식됨; 쉽게 견딜 수 있음);

2 = 중등도 증상 (성가시지만 견딜 수 있는 징후/증상에 대한 뚜렷한 인식);

3 = 심한 증상 (견디기 힘든 징후/증상; 일상생활 및 수면 활동들을 방해함)

알레르기항원 비결막염에 대해 적절하게 채점된 증상들은 다음과 같다: 코 소양감, 재채기, 비루, 비폐색, 안구 소양감/결막적/발적, 눈물. 그러나 검증된 약물 점수는 존재하지 않는다. 구제 약물로 사용된 다양한 약들이 다양한 강도와 지속 기간을 통해 임상적인 효과를 나타내며 다양한 신체기관에 영향을 주기 때문에, 약물에 대한 점수는 효과의 강도와 지속기간뿐 아니라 정확한 증상 경감 정도와 영향 받은 증상의 종류 등에 연관시켜야 하며 임상적 타당성이 필요하다.

증상 점수와 구제 약물 투여를 결합시키는 다양한 접근법들이 가능하다. 두 점수를 결합하는 방법은 사전에 상술되고 정당화되어야 한다. 지금까지, 증상과 약물 점수를 균형 맞춘 검증된 체계는 존재하지 않는다. 따라서 이러한 균형 잡히고 검증된 점수 체계를 확립하려는 시도는 추후 평가에 도움이 될 것이므로 적극 권장된다.

한 가지 접근법은 증상과 약물 점수의 가중 총합으로 두 점수를 각각 결합하는 것이다. 이런 상황에서는 가중치의 선택이 검증되어야 한다.

이런 결합 점수에 대한 그 어떤 분석도 반응자 분석에 의해 뒷받침되어야 한다. 여기에서 반응자는 예를 들어 환자에게 실제로 임상적 효과를 보일 것으로 기대되는 사전에 기술된 일정 수준 이하의 결합 점수를 보이는 환자라고 정의한다.

증상 점수와 구제 약물 투여 점수를 결합하는 대안적 접근법은 증상 조절의 일수, 즉 구제 약물 투여 없이 지낸 일수와, 사전에 정의되고 임상적으로 정당화된 일정 수준 (역치) 이하의 증상 점수이다.

4.4. 소아 환자에서의 효능

알레르기항원 특이 면역요법은 소아 환자의 치료에서도 적용되기 때문에, 소아 환자에서 효능과 안전성이 검증되어야 한다. 소아 환자는 취약한 피험자와 관련한 규정을 따라야 한다. 소아 환자들의 특이 면역요법에 대한 연구에는 특히 매우 어린 환자들의 경우에서 증상 기록, 구제 약물의 사용, 안전성과 수용성 같은 추가적인 문제들이 포함된다. 따라서 특이 면역요법 제품의 효능 판정은 성인 환자를 대상으로 하는 연구와 달리 소아 환자에 좀 더 전문적인 임상시험의 형태로 평가되어야 하고 연령에 따라 동의서 확보, 설문지의 선택 및 유효성 평가 등 부분에서 세심한 고려가 필요하다. 소아 환자를 대상으로 하는 연구와 성인을 대상으로 한 연구를 결합하지 않아야 한다. 반면에, 청소년과 성인은 연구 대상에 동시에 포함하여 연구될 수 있다.

6.5. 가교자료

- 해당없음

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 알레르기성 비결막염 환자를 대상으로 신청품목과 위약을 투여한 비교, 무작위배정, 이중맹검, 3상 임상시험 2편을 제출하였음
- 유효성 측면에서 제출한 임상시험에서 신청한 용법용량으로 투여하였을 때 위약에 비해 유의적인 약물증상결합점수(AASS)의 감소를 나타내는 것으로 나타남
- 안전성 측면에서 위약에 비해 높은 이상반응 발생을 나타냈으나 경미한 수준이었음